

13 APR 2003

U/929875!
PCT/JP03/12477

30.09.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 2 月 2 7 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 7 8 9 5 9
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 7 8 9 5 9]

REC'D 13 NOV 2003

WIPO

PCT

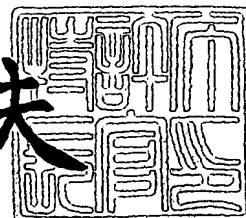
出 願 人
Applicant(s): キッセイ薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 3 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

特願 2002-378959

【書類名】 特許願
【整理番号】 JP-A0254-0
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07H 17/02
【発明者】
【住所又は居所】 長野県松本市大字島内 4 1 5 2 - 1 モダニティパレス望
月 1 0 1
【氏名】 藤倉 秀紀
【発明者】
【住所又は居所】 長野県松本市和田 3 4 7 9
【氏名】 菊地 紀彦
【発明者】
【住所又は居所】 長野県松本市沢村 2 - 3 - 9 アルビオンマンション 3 0
1
【氏名】 田澤 滋樹
【発明者】
【住所又は居所】 長野県松本市里山辺 3 9 6 9 - 4
【氏名】 大和 徳久
【発明者】
【住所又は居所】 長野県塩尻市広丘郷原 1 7 6 3 - 1 8 9
【氏名】 伊佐治 正幸
【特許出願人】
【識別番号】 000104560
【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社
【代表者】 神澤 陸雄
【電話番号】 0263-25-9081
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 066017
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

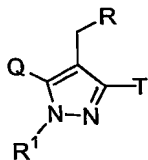
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途
及びその製造中間体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

【化 1】

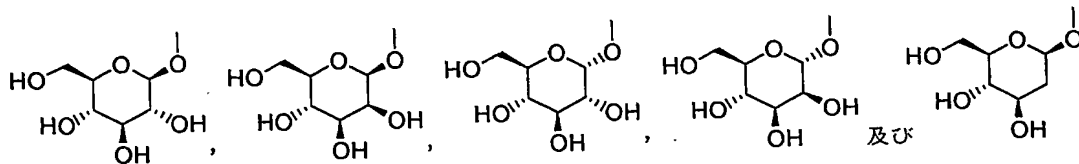


〔式中、

R¹は水素原子、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

QおよびTはどちらか一方が

【化 2】



から選択される基であり、他方が下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

Rは下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群（B）から選択される同種また

は異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

置換基群(A)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、-G¹、-OG²、-SG²、-N(G²)₂、-C(=O)G²、-C(=O)OG²、-C(=O)N(G²)₂、-S(=O)₂G²、-S(=O)₂OG²、-S(=O)₂N(G²)₂、-S(=O)G¹、-OC(=O)G¹、-OC(=O)N(G²)₂、-NHC(=O)G²、-OS(=O)₂G¹、-NHS(=O)₂G¹及び-C(=O)NHS(=O)₂G¹であり;

置換基群(B)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G¹、-OG²、-SG²、-N(G²)₂、-G³OG⁴、-G³N(G⁴)₂、-C(=O)G²、-C(=O)OG²、-C(=O)N(G²)₂、-S(=O)₂G²、-S(=O)₂OG²、-S(=O)₂N(G²)₂、-S(=O)G¹、-OC(=O)G¹、-OC(=O)N(G²)₂、-NHC(=O)G²、-OS(=O)₂G¹、-NHS(=O)₂G¹及び-C(=O)NHS(=O)₂G¹である。

(上記置換基群(A)及び/又は(B)中、

G¹は下記置換基群(C)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(C)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(C)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(C)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(D)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

G²は水素原子、下記置換基群(C)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(C)から選択される同

種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G²が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G³はC₁₋₆アルキル基であり；

G⁴は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり、但し、G⁴が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

置換基群 (C) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G⁵、-OG⁶、-SG⁶、-N(G⁶)₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG⁶、-C(=O)N(G⁶)₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G⁶)₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G⁶)₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵であり；

置換基群 (D) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G⁵、-OG⁶、-SG⁶、-N(G⁶)₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG⁶、-C(=O)N(G⁶)₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G⁶)₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G⁶)₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵である。

(置換基群 (C) 及び/又は (D) 中、

G⁵はC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G⁶は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G⁶が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。))]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項2】 請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項3】 請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬。

【請求項4】 請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、グルコース、フルクトース及び/又はマンノースの過剰利用に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬。

【請求項5】 グルコース、フルクトース及び/又はマンノースの過剰利用に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項4記載の予防又は進展阻止薬。

【請求項6】 糖尿病性合併症が糖尿病性腎症である、請求項5記載の予防又は進展阻止薬。

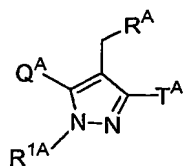
【請求項7】 グルコース、フルクトース及び/又はマンノースの過剰利用に起因する疾患が糖尿病である、請求項4記載の予防、進展阻止又は治療薬。

【請求項8】 (a) 請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(b) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナー

ゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β 3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンI 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬。

【請求項9】 一般式

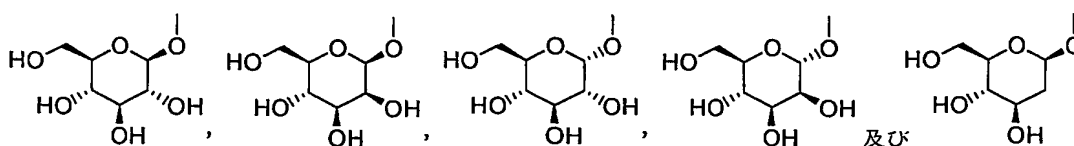
【化3】



〔式中の R^{1A} は水素原子、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

Q^A および T^A はどちらか一方が保護基を有する

【化4】



から選択される基であり、他方が下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；
 R^A は下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

置換基群 (A 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$ であり；

置換基群 (B 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-G^3OG^{4A}$ 、 $-G^3N(G^{4A})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$ である。

(置換基群 (A 1) 及び/又は (B 1) 中、

G^{1A} は下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^{2A} は水素原子、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D 1) か

ら選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

G^{2B}は保護基、水素原子、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{2B}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく;

G³はC₁₋₆アルキル基であり;

G^{4A}は下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり、但し、G^{4A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく;

置換基群(C1)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G⁵、-OG^{6A}、-SG^{6A}、-N(G^{6A})₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG^{6A}、-C(=O)N(G^{6A})₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G^{6A})₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G^{6A})₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵であり;

置換基群(D1)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G⁵、-OG^{6A}、-SG^{6A}、-N(G^{6A})₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG^{6A}、-C(=O)N(G^{6A})₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G^{6A})₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G^{6A})₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵であり;

) 2、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ である。

(置換基群 (C1) 及び/又は (D1) 中、

G^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

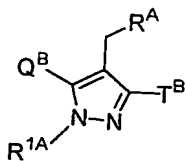
G^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^{6A} は保護基、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^{6A} が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。))]

で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項10】 一般式

【化5】



[式中の R^{1A} は水素原子、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個

有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

Q^BおよびT^Bはどちらか水酸基であり、他方が下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり;

R^Aは下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

置換基群 (A 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G^{1A}、-OG^{2B}、-SG^{2B}、-N (G^{2B})₂、-C (=O) G^{2A}、-C (=O) OG^{2B}、-C (=O) N (G^{2B})₂、-S (=O)₂G^{2A}、-S (=O)₂OG^{2A}、-S (=O)₂N (G^{2B})₂、-S (=O) G^{1A}、-OC (=O) G^{1A}、-OC (=O) N (G^{2B})₂、-NHC (=O) G^{2A}、-OS (=O)₂G^{1A}、-NHS (=O)₂G^{1A}及び-C (=O) NHS (=O)₂G^{1A}であり;

置換基群 (B 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G^{1A}、-OG^{2B}、-SG^{2B}、-N (G^{2B})₂、-G³OG^{4A}、-G³N (G^{4A})₂、-C (=O) G^{2A}、-C (=O) OG^{2B}、-C (=O) N (G^{2B})₂、-S (=O)₂G^{2A}、-S (=O)₂OG^{2A}、-S (=O)₂N (G^{2B})₂、-S (=O) G^{1A}、-OC (=O) G^{1A}、-OC (=O) N (G^{2B})₂、-NHC (=O) G^{2A}、-OS (=O)₂G^{1A}、-NHS (=O)₂G^{1A}及び-C (=O) NHS (=O)₂G^{1A}である。

(置換基群 (A 1) 及び/又は (B 1) 中、

G^{1A}は下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アル

キニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；
G2Aは水素原子、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G2Bは保護基、水素原子、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G2Bが置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G³はC₁₋₆アルキル基であり；

G^{4A}は下記置換基群（C 1）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり、但し、G^{4A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

置換基群（C 1）はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G⁵、-OG^{6A}、-SG^{6A}、-N（G^{6A}）₂、-C（=O）G⁶、-C（=O）OG^{6A}、-C（=O）N（G^{6A}）₂、-S（=O）₂G⁶、-S（=O）₂OG⁶、-S（=O）₂N（G^{6A}）₂、-S（=O）G⁵、-OC（=O）G⁵、-OC（=O）N（G^{6A}）₂、-NHC（=O）G⁶、-OS（=O）₂G⁵、-NHS（=O）₂G⁵及び-C（=O）NHS（=O）₂G⁵であり；

置換基群（D 1）はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G⁵、-OG^{6A}、-SG^{6A}、-N（G^{6A}）₂、-C（=O）G⁶、-C（=O）OG^{6A}、-C（=O）N（G^{6A}）₂、-S（=O）₂G⁶、-S（=O）₂OG⁶、-S（=O）₂N（G^{6A}）₂、-S（=O）G⁵、-OC（=O）G⁵、-OC（=O）N（G^{6A}）₂、-NHC（=O）G⁶、-OS（=O）₂G⁵、-NHS（=O）₂G⁵及び-C（=O）NHS（=O）₂G⁵である。

（置換基群（C 1）及び／又は（D 1）中、

G⁵はC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G⁶は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G^{6A}は保護基、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{6A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。））]

で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、その医薬用途およびその製造中間体に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病性合併症、糖尿病等のグルコース、フルクトース及び／又はマンノースの過剰利用に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬として有用な、ナトリウムと共役してグルコース、1, 5-アンヒドログルシトール、フルクトース及びマンノースを輸送する担体（以下、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体という）に対して阻害作用を有するピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、その医薬用途およびその製造中間体に関するものである。

【0003】

【従来の技術】

グルコースは、生体にとって最も重要なエネルギー源であり、生体内で利用されるために細胞膜を介して細胞に取り込まれる。この細胞膜での取り込みには、糖輸送担体と呼ばれる膜タンパク質が関与している。糖輸送担体は、細胞内外のグルコース濃度差によってグルコースを取り込む促通拡散型糖輸送担体、および細胞内外のイオン濃度差を利用することによりグルコースを取り込むナトリウム／グルコース共輸送担体（SGLT）の2つに大別される（例えば、非特許文献1参照）。SGLTとして、これまで、ヒト小腸には主として高親和性ナトリウム／グルコース共輸送担体SGLT1が存在し、ヒト尿細管に主として低親和性ナトリウム／グルコース共輸送担体SGLT2が存在することが知られている（例えば、非特許文献2及び3参照）。また、ブタ低親和性ナトリウム／グルコース共輸送担体pSGLT（例えば、非特許文献4参照）のヒトホモログであるSGLT3が報告されている（例えば、非特許文献5参照）。このように、SGLTは小腸での糖の吸収や腎臓での糖の再吸収にも関与しており（例えば、非特

許文献6参照)、SGLT阻害薬には、糖の腸吸収を抑制したり、尿中への糖の排泄を促進して血糖を低下させることが期待できる。実際、SGLT阻害薬として知られているフロリジンを用いた研究から、SGLTの阻害により糖の尿中排泄を促進させて血糖が低下し、インシュリン抵抗性が改善されることが確認されている(例えば、非特許文献7及び8参照)。近年、SGLTを阻害する種々の阻害薬が見出され、糖尿病を始めとした糖・脂質・エネルギー代謝に関連する疾患の治療薬として開発が進められている(例えば、特許文献1、非特許文献9、10及び11参照)。

【0004】

近年新たにナトリウム／グルコース共輸送担体活性を有するタンパク質をコードする遺伝子が報告され(特許文献2参照)、また特許出願されている(特願2002-88318号)。特願2002-88318号に係るタンパク質(以下、SMINTという)は、特許文献2記載のタンパク質(以下、SGLThという)のアミノ酸配列においてN末端側が7アミノ酸残基(Met Ser Lys Glu Leu Ala Ala)延長された構造を有している。両者はそのDNAおよびアミノ酸配列がSGLT1およびSGLT2と高い相同性を示し、またこれらの遺伝子を発現させた哺乳細胞はナトリウム依存的な糖取込活性を示している。それ故、両者はSGLTファミリーの一員であると考えられる。

【0005】

これらのSGLTのうち、SGLT1はグルコースに加えてガラクトースも輸送することが知られているが(例えば、非特許文献12参照)、SGLT2およびSGLT3はグルコース以外の糖の輸送能は低い(例えば、非特許文献4及び13参照)。しかしながら、SMINT及びSGLThの糖輸送における特性は何ら解明されていない。

【0006】

糖尿病では、マンノースの血中濃度が上昇することが知られており(例えば、非特許文献14参照)、血中マンノース濃度は代謝性疾患における血糖値や中性脂肪と正の相関を示し、HDLコレステロールとは負の相関を示すことが明らかになっている(例えば、非特許文献15参照)。一方、フルクトースは細胞内で

の代謝経路においてATPを多量に消費し、かつ乳酸を形成することから、所謂フルクトース毒性をもたらすことが知られている（例えば、非特許文献16参照）。マンノースやフルクトースは、糖尿病ラットの腎糸球体に蓄積することが知られており、糖尿病性腎症との関連も指摘されている（例えば、非特許文献17参照）。また、糖尿病性合併症の一因とされるタンパク質の糖化反応において、マンノースおよびフルクトースはグルコースの5倍以上のタンパク質糖化能を持つことが示されている（例えば、非特許文献18参照）。更に、腎臓等に1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体が機能的に存在していることが報告されている（例えば、非特許文献19及び20参照）。それ故、生体内でグルコースの過剰利用を抑制する作用に加えて、フルクトースやマンノースの過剰利用を阻害することにより、特に糖尿病性腎症を始め、糖尿病合併症の予防又は進展阻止等に好適であることが期待されることから、そのような阻害作用を有する薬剤の早期開発が待望される。

【0007】

【特許文献1】

国際公開第WO01/27128号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第WO02/053738号パンフレット

【0008】

【非特許文献1】

Graeme I. Bell、外7名、「Diabetes Care」, 1990年3月, 第13巻, 第3号, p. 198-208

【非特許文献2】

Matthias A. Hediger、外2名、「Proc. Natl. Acad. Sci. USA」, 1989年8月, 第86巻, p. 5748-5752

【非特許文献3】

Rebecca G. Wells、外5名、「Am. J. Physiol.」, 1992年9月, 第263巻, p. F459-465

【非特許文献4】

Bryan Mackenzie、外4名, 「 J. Biol. Chem. 」, 1994年9月, 第269巻, 第36号, p. 22488-22491

【非特許文献5】

GenBank Data Bank, [online], [平成14年3月11日検索], Accession No. AJ133127

【0009】

【非特許文献6】

Bernard Thorens, 「 Am. J. Physiol. 」, 1996年4月, 第270巻, p. G541-G553

【非特許文献7】

Luciano Rossetti、外4名, 「 J. Clin. Invest. 」, 1987年5月, 第79巻, p. 1510-1515

【非特許文献8】

Barbara B. Kahn、外4名, 「 J. Clin. Invest. 」, 1991年2月, 第87巻, p. 561-570

【非特許文献9】

Kenji Arakawa、外7名, 「 Br. J. Pharmacol. 」, 2001年1月, 第132巻, 第2号, p. 578-586

【非特許文献10】

Masayuki Isaji、外8名, 「 FASEB J. 」, 2001年3月, 第15巻, 第4号, p. A214

【0010】

【非特許文献11】

Kenji Katsuno、外7名, 「 FASEB J. 」, 2001年3月, 第15巻, 第4号, p. A214

【非特許文献12】

E. Turk、外4名, 「 Nature 」, 1991年3月, 第350巻, 第6316号, p. 354-356

【非特許文献13】

Yoshikatsu Kanai、外4名, 「J. Clin. Invest.」, 1994年1月, 第9
3巻, p. 397-404

【非特許文献14】

Elja Pitkanen, 「Clin. Chim. Acta」, 1996年7月, 第251巻, 第
1号, p. 91-103

【非特許文献15】

O. M. Pitkanen、外2名, 「Scand J. Clin. Lab. Invest.」, 1999年
12月, 第59巻, 第8号, p. 607-612

【0011】

【非特許文献16】

R. Gitzelmann、外2名, 「The Metabolic and Molecular Bases of Inherit
ed Disease」, (米国), McGraw-Hill, 1995年, p. 905-934

【非特許文献17】

王 力寧、他3名, 「日本腎臓学会誌」, 1990年, 第32巻, 第4号, p
. 401-408

【非特許文献18】

H. Franklin Bunn、外1名, 「Science」, 1981年7月, 第213巻, p
. 222-224

【非特許文献19】

Toshikazu Yamanouchi、外5名, 「Biochim. Biophys. Acta.」, 1996
年8月, 第1291号, 第1号, p. 89-95

【非特許文献20】

T. Blasco、外5名, 「J. Membr. Biol.」, 2000年11月, 第178巻
, 第2号, p. 127-135

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、グルコースの他にフルクトース及びマンノースの糖質取り込み（具
体的には、小腸での吸収、腎臓での再吸収や細胞内取り込みなど）を阻害し、糖
尿病性合併症、糖尿病等のグルコース、フルクトース及び／又はマンノースの過

剰利用に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療に有用な、新規な化合物を提供するものである。

【0013】

【課題を解決するための手段】

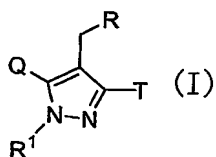
本発明者らは、ヒト S M I N T につき鋭意研究した結果、特願 2002-88318 号に係るヒト S M I N T が腎臓及び小腸に多く分布していることを確認し、またグルコース以外に 1, 5-アンヒドログルシトール、フルクトースおよびマンノースを輸送する特性を有していることを確認し、ヒト S M I N T が 1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体として機能していることを見出した。即ち、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体を阻害することによりグルコース、フルクトース及びマンノースの過剰利用を抑制することができ、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害薬は、糖尿病や糖尿病性腎症を始め糖尿病性合併症等の予防、進展阻止又は治療に有用であることを見出した。それ故、本発明者らは、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式 (I) で表されるある種のピラゾール誘導体が、下記の如く優れたヒト 1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害活性を示すという知見を得、本発明を成すに至った。

【0014】

即ち、本発明は、

(1) 一般式

【化 6】



【0015】

〔式中、

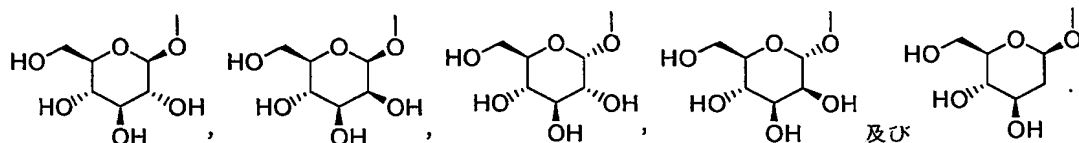
R¹は水素原子、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~

3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

QおよびTはどちらか一方が

【0016】

【化7】



【0017】

から選択される基であり、他方が下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

Rは下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

置換基群(A)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G¹、-OG²、-SG²、-N(G²)₂、-C(=O)G²、-C(=O)OG²、-C(=O)N(G²)₂、-S(=O)₂G²、-S(=O)₂OG²、-S(=O)₂N(G²)₂、-S(=O)G¹、-OC(=O)G¹、-OC(=O)N(G²)₂、-NHC(=O)G²、-OS(=O)₂G¹、-NHS(=O)₂G¹及び-C(=O)NHS(=O)

$2G^1$ であり；

置換基群 (B) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-G^3OG^4$ 、 $-G^3N(G^4)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$ 、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$ である。

(上記置換基群 (A) 及び／又は (B) 中、

G^1 は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^2 は水素原子、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^2 が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G^3 は C_{1-6} アルキル基であり；

G^4 は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、但し、 G^4 が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

置換基群 (C) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ であり；

置換基群 (D) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ である。

。

(置換基群 (C) 及び/又は (D) 中、

G^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^6 が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。))]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0018】

(2) 前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

(3) 前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する 1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬;

(4) 前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、グルコース、フルクトース及び/又はマンノースの過剰利用に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬;

(5) グルコース、フルクトース及び/又はマンノースの過剰利用に起因する疾患が糖尿病性合併症である、前記 (4) 記載の予防、進展阻止又は治療薬;

(6) 糖尿病性合併症が糖尿病性腎症の予防、前記 (5) 記載の進展阻止又は治療薬;

(7) グルコース、フルクトース及び/又はマンノースの過剰利用に起因する疾患が糖尿病である、前記 (4) 記載の予防、進展阻止又は治療薬;

【0019】

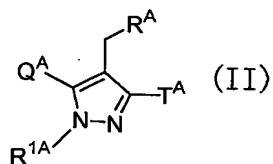
(8) (a) 前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (b) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長

因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β 3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンI受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α 2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬;

【0020】

(9) 一般式

【化8】



【0021】

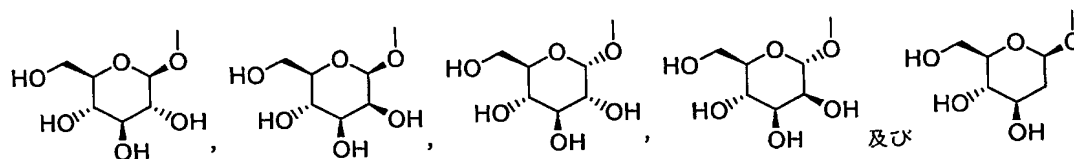
[式中の R^{1A} は水素原子、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1~3個有してい

てもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

Q^AおよびT^Aはどちらか一方が保護基を有する

【0022】

【化9】



【0023】

から選択される基であり、他方が下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；R^Aは下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

置換基群 (A 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、-G^{1A}、-OG^{2B}、-SG^{2B}、-N(G^{2B})₂、-C(=O)G^{2A}、-C(=O)OG^{2B}、-C(=O)N(G^{2B})₂、-S(=O)₂G^{2A}、-S(=O)₂OG^{2A}、-S(=O)₂N(G^{2B})₂、-S(=O)G^{1A}、-OC(=O)G^{1A}、-OC(=O)N(G^{2B})₂、-NHC(=O)G^{2A}、-OS(=O)₂G^{1A}、-NHS(=O)₂G^{1A}及び-C(=O)NHS(=O)₂G^{1A}であり；

置換基群 (B 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G^{1A}、-OG^{2B}、-S

G^{2B} 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-G^3OG^{4A}$ 、 $-G^3N(G^{4A})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$ である。

(置換基群 (A1) 及び/又は (B1) 中、

G^{1A} は下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^{2A} は水素原子、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^{2B} は保護基、水素原子、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C1) から

選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{2B}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G³は C₁₋₆アルキル基であり；

G^{4A}は下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基であり、但し、G^{4A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

置換基群 (C 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G⁵、-OG^{6A}、-SG^{6A}、-N(G^{6A})₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG^{6A}、-C(=O)N(G^{6A})₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G^{6A})₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G^{6A})₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵であり；

置換基群 (D 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G⁵、-OG^{6A}、-SG^{6A}、-N(G^{6A})₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG^{6A}、-C(=O)N(G^{6A})₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G^{6A})₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G^{6A})₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵である。

(置換基群 (C 1) 及び／又は (D 1) 中、

G⁵は C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基または C₁₋₉ヘテ

ロアリール基であり；

G⁶は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

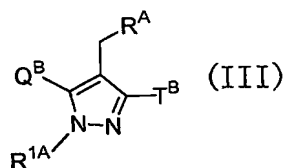
G^{6A}は保護基、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{6A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。))]

で表されるピラゾール誘導体またはその塩；

【0024】

(10) 一般式

【化10】



【0025】

[式中のR^{1A}は水素原子、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

Q^BおよびT^Bはどちらか水酸基であり、他方が下記置換基群(B1)から選択さ

れる同種または異種の基を1～3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

RAは下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

置換基群(A1)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、-G^{1A}、-OG^{2B}、-SG^{2B}、-N(G^{2B})₂、-C(=O)G^{2A}、-C(=O)OG^{2B}、-C(=O)N(G^{2B})₂、-S(=O)₂G^{2A}、-S(=O)₂OG^{2A}、-S(=O)₂N(G^{2B})₂、-S(=O)G^{1A}、-OC(=O)G^{1A}、-OC(=O)N(G^{2B})₂、-NHC(=O)G^{2A}、-OS(=O)₂G^{1A}、-NHS(=O)₂G^{1A}及び-C(=O)NHS(=O)₂G^{1A}であり；

置換基群(B1)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G^{1A}、-OG^{2B}、-SG^{2B}、-N(G^{2B})₂、-G³OG^{4A}、-G³N(G^{4A})₂、-C(=O)G^{2A}、-C(=O)OG^{2B}、-C(=O)N(G^{2B})₂、-S(=O)₂G^{2A}、-S(=O)₂OG^{2A}、-S(=O)₂N(G^{2B})₂、-S(=O)G^{1A}、-OC(=O)G^{1A}、-OC(=O)N(G^{2B})₂、-NHC(=O)G^{2A}、-OS(=O)₂G^{1A}、-NHS(=O)₂G^{1A}及び-C(=O)NHS(=O)₂G^{1A}である。

(置換基群(A1)及び/又は(B1)中、

G^{1A}は下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC

2-9ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；
G^{2A}は水素原子、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G^{2B}は保護基、水素原子、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{2B}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G³はC₁₋₆アルキル基であり；

G^{4A}は下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり、但し、G^{4A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

置換基群 (C1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 $-G^5$ 、 $-OG^{6A}$ 、 $-SG^{6A}$ 、 $-N(G^{6A})_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^{6A}$ 、 $-C(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ であり;

置換基群 (D1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^{6A}$ 、 $-SG^{6A}$ 、 $-N(G^{6A})_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^{6A}$ 、 $-C(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ である。

(置換基群 (C1) 及び/又は (D1) 中、

G^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり;

G^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり;

G^{6A} は保護基、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^{6A} が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。))]

で表されるピラゾール誘導体またはその塩; 等に関するものである。

【0026】

本発明において、 C_{1-6} アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、

ヘキシル基等の炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。C₂₋₆アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数 2～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C₂₋₆アルキニル基とは、エチニル基、2-プロピニル基等の炭素数 2～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。C₃₋₈シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基またはシクロオクチル基をいう。C₆₋₁₀アリール基とは、フェニル基またはナフチル基をいう。C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を 1～2 個結合部位以外の環内に含む 3～8 員環のヘテロシクロアルキル基、又はシクロヘキサン環、ベンゼン環、ピリジン環等の脂肪族又は芳香族の炭素環又は複素環が縮合した 5 又は 6 員環の上記ヘテロシクロアルキル基をいう。C₁₋₉ヘテロアリール基とは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を 1～4 個結合部位以外の環内に含む 5 又は 6 員環のヘテロアリール基、又はベンゼン環、ピラゾール環、ピリジン環等の 5 又は 6 員環の芳香族の炭素環又は複素環が縮合した上記ヘテロアリール基をいう。複素環が縮合したフェニル基とは、ジオキサン、ジオキソラン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から誘導される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を 1～2 個環内に含む 3～8 員環状ヘテロアルケンが縮合したフェニル基、又はチアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チ

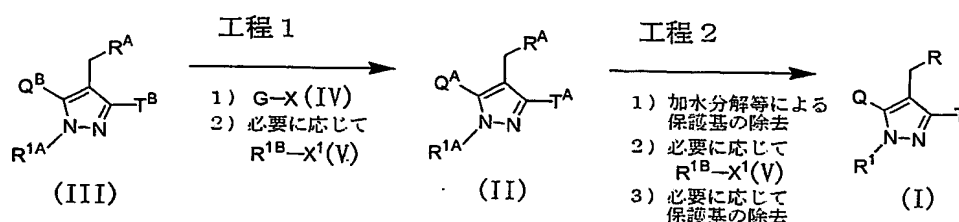
オフエン、イミダゾール、ピラゾール等の、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～3個環内に含む5又は6員芳香族複素環が縮合したフェニル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、ベンジルオキシカルボニル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。チオール基の保護基とは、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリフェニルメチル基、メトキシメチル基、アセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、ベンジルオキシカルボニル基、エチルアミノカルボニル基等の一般的に有機合成反応において用いられるチオール基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基、メチル基、エチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。アミド基の保護基とは、トシル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、アリル基、トリイソプロピルシリル基、ベンジル基、メトキシカルボニル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミド基の保護基をいう。

【0027】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

【0028】

【化11】



【0029】

(式中、

Gは水酸基に保護基を有する、 β -D-グルコピラノシルオキシ基、 β -D-マンノピラノシルオキシ基、 α -D-グルコピラノシルオキシ基、 α -D-マンノピラノシルオキシ基、 β -D-2-デオキシグルコピラノシルオキシ基および α -D-2-デオキシグルコピラノシルオキシ基から選択でされる基であり；

Xは臭素原子等の脱離基であり；

X¹はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり；

R^{1B}は前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、前記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または前記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

R、R¹、R^{1A}、R^A、Q、Q^A、Q^B、T、T^AおよびT^Bは前記と同じ意味をもつ)

【0030】

工程 1

前記一般式 (I I I) で表されるピラゾール誘導体を前記一般式 (I V) で表される糖供与体を用いて、水と不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムブロミド、テトラ (n-ブチル) アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下に配糖化させ、必要に応じ、前記一般式 (V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化させることにより本発明の

前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分～1 日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間～1 日間である。また、得られた前記一般式 (I I) で表される化合物は、常法に従いその塩に変換した後、工程 2 において使用することもできる。

【0031】

工程 2

前記一般式 (I I) で表される化合物をアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い、糖部分等の保護基を除去した後、必要に応じ、前記一般式 (V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に N-アルキル化させ、更に糖部分以外に保護基を有する場合は、有機合成において一般的に使用される方法に従い、脱保護させることにより、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。例えば、加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N,

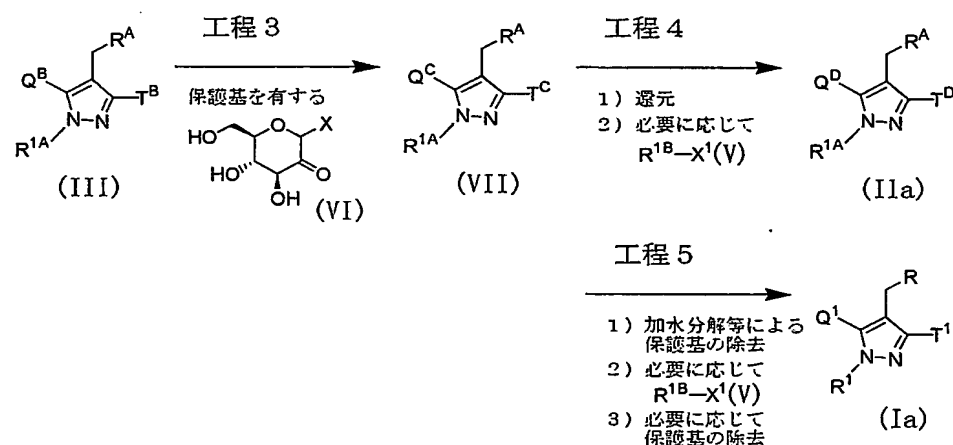
N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0032】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、Q及びTのどちらか一方がβ-D-マンノピラノシルオキシ基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

【0033】

【化12】

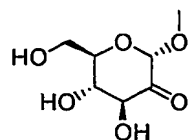


【0034】

(式中、

Q^C 及び T^C はどちらか一方が保護基を有する

【化13】



【0035】

であり、他方が前記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

Q^D 及び T^D はどちらか一方が保護基を有するβ-D-マンノピラノシルオキシ基

であり、他方が前記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり;

Q^1 及び T^1 はどちらか一方が β -D-マンノピラノシルオキシ基であり、他方が前記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり;

R、 R^1 、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^A 、 Q^B 、 T^B 、X および X^1 は前記と同じ意味をもつ)

【0036】

工程 3

前記一般式 (I I I) で表されるピラゾール誘導体を前記一般式 (V I) で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、炭酸銀などの塩基の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (V I I) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフランなどを挙げることができる。反応温度は通常 0℃ ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

【0037】

工程 4

前記一般式 (V I I) で表される化合物を水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリイソプロポキシアリミニウム等の還元剤を用いて、不活性溶媒中で還元し、必要に応じ、前記一般式 (V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に N-アルキル化させることにより相当する前記一般式 (I I a) で表される化合物を製造することができる。還元反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78℃ ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N,

N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。また、得られた前記一般式 (I I a) で表される化合物は、常法に従いその塩に変換した後、工程5において使用することもできる。

【0038】

工程5

前記一般式 (I I a) で表される化合物をアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い、糖部分等の保護基を除去した後、必要に応じ、前記一般式 (V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化させ、更に糖部分以外に保護基を有する場合は、有機合成において一般的に使用される方法に従い、脱保護させることにより、本発明の前記一般式 (I a) で表される化合物を製造することができる。例えば、加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0039】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、Q及びTのどちらか一方が

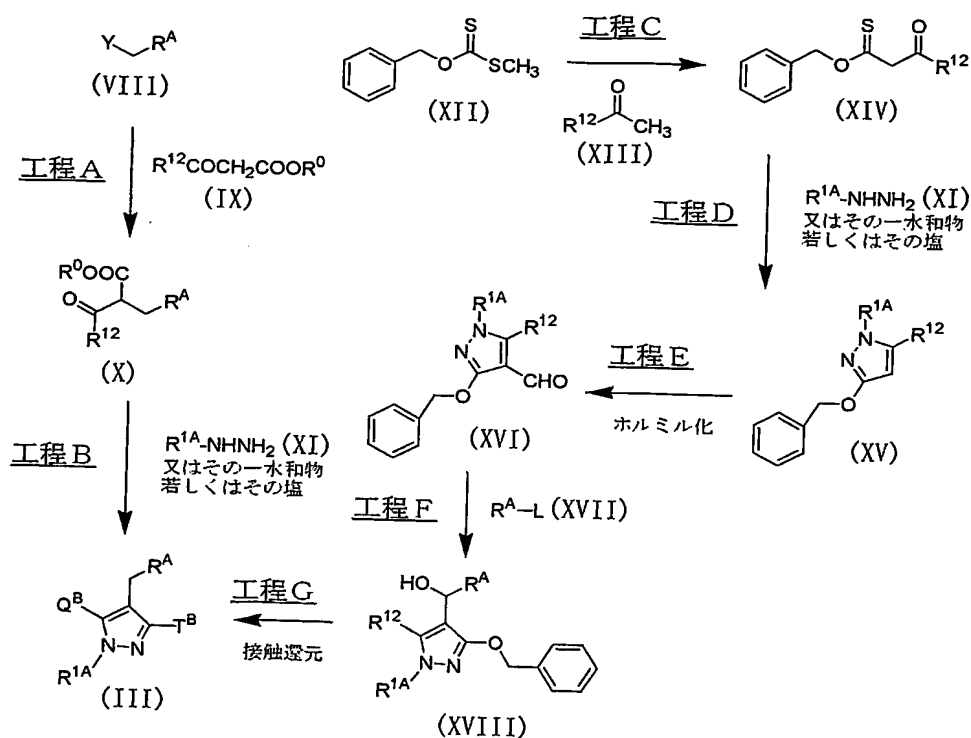
同種または異種の $-OG^2$ を1～3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり、かつ G^2 が前記置換基群(C)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物は、対応するヒドロキシ誘導体(I)を対応する C_{1-6} アルキルハライドを用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にO-アルキル化させることにより製造することができる。O-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0040】

前記製造方法において出発物質として用いられる、本発明の前記一般式(II I)で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

【0041】

【化 14】



【0042】

(式中、

Yはハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり；

LはMgBr、MgCl、MgI、ZnI、ZnBr、ZnClまたはリチウム原子であり；

R¹²は前記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；R⁰はC₁₋₆アルキル基であり；R^{1A}、R^A、Q^BおよびT^Bは前記と同じ意味をもつ)

【0043】

工程A

前記一般式 (VIII) で表される化合物を前記一般式 (IX) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例

えば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0044】

工程B

前記一般式 (X) で表される化合物を前記一般式 (X I) で表されるヒドラジン化合物又はその水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い保護基を導入することにより、本発明の前記一般式 (I I I) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるピラゾール誘導体は、常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

【0045】

工程C

前記一般式 (X I I) で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式 (X I I I) で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X I V) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエンなどを挙げることができる。反応温度は通常-20℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0046】

工程D

前記一般式 (XIV) で表される化合物を前記一般式 (XI) で表されるヒドラジン化合物又はその水和物若しくはその塩と、不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、必要に応じて保護基を導入することにより前記一般式 (XV) で表されるベンジルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリルなどを挙げることができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間使用する原料物質や溶媒反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

【0047】

工程 E

前記一般式 (XV) で表される化合物をオキシ塩化リン及び N, N-ジメチルホルムアミドを用いた Vilsmeier 反応等によりホルミル化することにより前記一般式 (XVI) で表されるピラゾールアルデヒド誘導体を製造することができる。ホルミル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0048】

工程 F

前記一般式 (XVI) で表される化合物と前記一般式 (XVII) で表されるグリニャール試薬、Reformatsky 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (XVIII) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0049】

工程 G

前記一般式 (XVIII) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の

存在下または非存在下、パラジウム炭素末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、前記一般式 (X V I I I) で表される化合物が硫黄原子を含む場合は、必要に応じて更にトリフルオロ酢酸及びジメチルスルフィドの水溶液中、通常 0℃～還流温度にて 30 分間～1 日間酸処理することにより、本発明の前記一般式 (I I I) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元を用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

【0050】

尚、前記一般式 (I I I) 又は (I I I a) で表される化合物の内、T^Bが水酸基である化合物には、以下に示す互変異性体が存在し、反応の相違により状態が変化するが、前記一般式 (I I I) 又は (I I I a) で表される化合物には何れの化合物も含まれる。

【0051】

【化15】

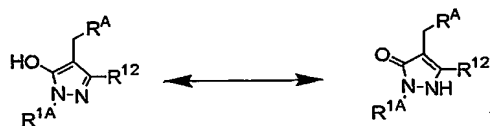


【0052】

また、前記一般式 (I I I) 又は (I I I a) で表される化合物の内、Q^Bが水酸基である化合物には、以下に示す互変異性体が存在し、反応の相違により状態が変化するが、前記一般式 (I I I) 又は (I I I a) で表される化合物には何れの化合物も含まれる。

【0053】

【化16】

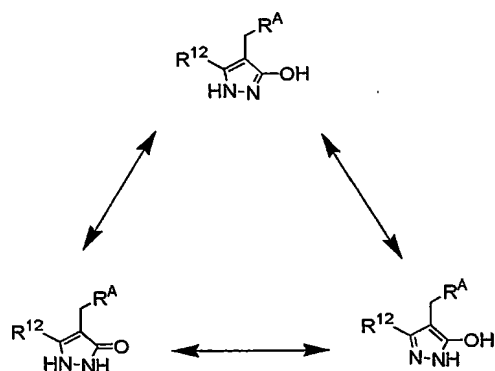


【0054】

更に、前記一般式 (I I I) 又は (I I I a) で表される化合物の内、R^{1A}が水素原子である化合物には、以下に示す互変異性体が存在し、反応の相違により状態が変化するが、前記一般式 (I I I) 又は (I I I a) で表される化合物には何れの化合物も含まれる。

【0055】

【化17】



【0056】

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

【0057】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機

酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

【0058】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグには、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0059】

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス(Z)体の化合物またはトランス(E)体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

【0060】

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ、マンノピラノシルオキシ及び2-デオキシグルコピラノシルオキシの糖部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。また、回転障害を有する化合物においては、2種類の回転異性体が存在するが、本発明においてはいずれの回転異性体を使用してもよく、それらの回転異性体の混合物であっても構わない。

【0061】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物のプロドラッグは、対応するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式(I)で表される化合物における水酸基(グルコピラノシルオキシ、マンノピラノシルオキシ及び2-デオキシグルコピラノシルオキシの糖部分の水酸基、場合によりR、R¹、QやTに存在する水酸基)、環状アミノ基(R¹が水素原子の場合)、C₁-6アルキル基でモノ置換されていてもよいアミノ基(R、R¹、QやTがアミノ基

又はC₁₋₆アルキル基でモノ置換されたアミノ基を有する置換基である場合)、チオール基およびスルホンアミド基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C₂₋₂₀アシル基、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基、ベンゾイル基、(C₂₋₇アシルオキシ)メチル基、1-(C₂₋₇アシルオキシ)エチル基、(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基、各種アミノ酸、リン酸誘導体又はケイ皮酸誘導体と縮合したエステル基等を挙げる事ができる。アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基、ベンゾイル基、(C₂₋₇アシルオキシ)メチル基、1-(C₂₋₇アシルオキシ)エチル基、(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基、各種アミノ酸と縮合したアミド基等を挙げる事ができる。環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基、(C₂₋₇アシルオキシ)メチル基、1-(C₂₋₇アシルオキシ)エチル基、(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基、ベンゾイル基等を挙げる事ができる。チオール基において使用されるプロドラッグを構成す

る基としては、例えば、C₂₋₂₀アシル基、C₁₋₆アルコキシ（C₂₋₇アシル）基、C₂₋₇アルコキシカルボニル（C₂₋₇アシル）基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ（C₂₋₇アルコキシカルボニル）基、ベンゾイル基、（C₂₋₇アシルオキシ）メチル基、1-（C₂₋₇アシルオキシ）エチル基、（C₂₋₇アルコキシカルボニル）オキシメチル基、1-〔（C₂₋₇アルコキシカルボニル）オキシ〕エチル基、（C₃₋₇シクロアルキル）オキシカルボニルオキシメチル基、1-〔（C₃₋₇シクロアルキル）オキシカルボニルオキシ〕エチル基、各種アミノ酸、リン酸誘導体又はケイ皮酸誘導体と縮合したエステル基等を挙げることができる。スルホンアミド基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、（C₂₋₇アシルオキシ）メチル基、1-（C₂₋₇アシルオキシ）エチル基、（C₂₋₇アルコキシカルボニル）オキシメチル基、1-〔（C₂₋₇アルコキシカルボニル）オキシ〕エチル基、（C₃₋₇シクロアルキル）オキシカルボニルオキシメチル基、1-〔（C₃₋₇シクロアルキル）オキシカルボニルオキシ〕エチル基等を挙げることができる。C₂₋₇アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいい、C₂₋₂₀アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基等の炭素数2～20の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。C₁₋₆アルコキシ（C₂₋₇アシル）基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基（以下、C₁₋₆アルコキシ基という）で置換された上記C₂₋₇アシル基をいい、C₂₋₇アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオ

キシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基、及びシクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の3～6員環のシクロアルキル基を有する環状のアルコキシカルボニル基をいい、C₂₋₇アルコキシカルボニル（C₂₋₇アシル）基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された上記C₂₋₇アシル基をいい、C₁₋₆アルコキシ（C₂₋₇アルコキシカルボニル）基とは、上記C₁₋₆アルコキシ基で置換された上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基をいい、（C₂₋₇アシルオキシ）メチル基とは、上記C₂₋₇アシル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-（C₂₋₇アシルオキシ）エチル基とは、上記C₂₋₇アシル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいい、（C₂₋₇アルコキシカルボニル）オキシメチル基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-〔（C₂₋₇アルコキシカルボニル）オキシ〕エチル基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。また、（C₃₋₇シクロアルキル）オキシカルボニル基とは、前記C₃₋₇シクロアルキル基を有するエステル基をいい、（C₃₋₇シクロアルキル）オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記（C₃₋₇シクロアルキル）オキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-〔（C₃₋₇シクロアルキル）オキシカルボニルオキシ〕エチル基とは、上記（C₃₋₇シクロアルキル）オキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基、ガラクトピラノシル基等の糖残基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基等の糖部分の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましい。

【0062】

本発明の前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体は、例えば、下記ヒト1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害作用確認試験において、強力なヒト1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害作用を示した。このように、本発明の前記一般式（I

)で表されるピラゾール誘導体は、腎臓や小腸において多く分布する1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体に対して優れた阻害作用を発現し、腎臓におけるグルコース、マンノース及びフルクトースの再吸収又は細胞内取り込みを顕著に抑制し、或いは小腸からこれらの糖吸収を阻害して血糖値の上昇を顕著に抑制することができる。それ故、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、腎臓や小腸における1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体活性に関連する、例えば、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等のグルコース、フルクトース及び/又はマンノースの過剰利用に起因する疾患或いは高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止または治療薬として有用であり、特に、糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止に極めて有用である。

【0063】

また、本発明の化合物は、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アル

ドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (advanced glycation end products) 生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ (N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimocromol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β 3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α 2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

【0064】

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を

組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

【0065】

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

【0066】

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

【0067】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-6

75、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0068】

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -アミラーゼ阻害薬、SGLT1活性阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0069】

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0070】

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾ

ール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓 β 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0071】

SGLT2 活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/053573公報、WO02/064606公報、WO02/068439公報、WO02/068440公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2 活性阻害薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0072】

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0073】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-

225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、C P-368296等が挙げられ、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコースー6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0074】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0075】

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0076】

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0077】

γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- κ B阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0078】

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-2068

5、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (c o l e s t o l o n e)、ダルバスタチン (d a l v a s t a t i n)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (c r i l v a s t a t i n)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (b e r v a s t a t i n) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0079】

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0080】

β 3-アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-2

6830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0081】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

【0082】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、

エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

【0083】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCKK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピ

ックファクター、サイトロロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)-ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシン、メシル酸ブロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ

血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

【0084】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0085】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0086】

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0087】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-350

66、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

【0088】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

【0089】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩

酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ペプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

【0090】

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルポグレラート、塩酸ジラゼブ、トラピジル、ベラprostナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

【0091】

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

【0092】

例えば、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担

体阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。同様に、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、

フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β 3-アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少

なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、SGLT2活性阻害薬、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

【0093】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、外用剤（例えば、経皮吸収製剤）、注射剤、座剤、液剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物は、徐放性製剤や腸溶性製剤であっても構わない。

【0094】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤、増粘剤、ゲル化剤、硬化剤、吸収剤、粘着化剤、弾性剤、可塑剤、コーティング剤、徐放化剤、抗酸化剤、遮光剤、帯電防止剤、芳香剤、甘味剤、香味剤、着色剤、無痛化剤などの医薬品添加物を用いて適宜混合、希釈又は溶解した後、更には被膜等を施し、常法に従い製剤化することにより製造することができる。また、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

【0095】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、1, 5-アンヒドログルシ

トール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害作用薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

【0096】

本発明は、上述した他に、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体に係るタンパク質を用いることを特徴とする、グルコース、フルクトース及び／又はマンノースの過剰利用に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬のスクリーニング方法を含むものである。

【0097】

本発明は、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体に係るタンパク質を用いることを特徴とする、糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止薬のスクリーニング方法を含むものである。

【0098】

また、本発明は、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害薬を有効成分として含有する、グルコース、フルクトース及び／又はマンノースの過剰利用に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬を含むものである。

【0099】

本発明は、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害薬を有効成分として含有する、糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止薬を含むものである。

【0100】

更には、本発明は、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害薬を有効成分として含有する、糖尿病等の高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬を含むものである。

【0101】

前記の1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体に係るタンパク質を用いることを特徴とする、グルコース、フルクトース及び／又はマンノースの過剰利用に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬、或いは糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止薬のスクリーニング方法に

つき、下記の通り詳述する。

【0102】

SMINT及びSGLThは、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体活性を有している。生活習慣の変化に伴い、特にグルコース、フルクトースやマンノース等の糖代謝の流れが変化している、糖尿病性合併症、糖尿病、肥満症などの関連疾患においては、エネルギーが体内に蓄積することがその病態の一因ともなっている。1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体は、腎臓でのグルコース、フルクトース及びマンノースの再吸収又は細胞内取り込み、或いは小腸でのこれらの糖吸収に関与し、糖質の流れを制御することによってエネルギーの流れを制御している。したがって、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体を阻害することによって糖エネルギーの流れを調節することができると考えられ、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体の阻害薬はエネルギーバランスの乱れが病態に関与する疾患、即ち糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症や高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止または治療に有用である。

【0103】

本発明のスクリーニング方法は、例えば、以下の方法により行うことができる。まず、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体活性を有する前記タンパク質をコードするDNA分子を適当な発現ベクターに組み込み、それを適当な宿主細胞に導入し、適当な条件下にて培養して本発明タンパク質を発現させる。スクリーニングを実施するために前記タンパク質を発現させるのに使用できる適当な発現ベクターとしては、宿主細胞が動物細胞の場合はpCIneo、pcDNA、pME18Sを例示することができ、大腸菌の場合はpBluescriptII、pGEMEX-1を例示することができ、また昆虫細胞ではpBacPARK8-GUS（トランスファー用ベクター）／BacPAK6（ウイルスDNA）などを例示することができる。また、適当な宿主細胞としては、例えばCOS-7細胞などの動物細胞、Sf9細胞などの昆虫細胞、または大腸菌などの原核細胞LB培地（大腸菌）などが例示される。

【0104】

次いで、先に調製した前記タンパク質発現細胞（例えば、SMINTを発現させたCOS-7細胞など）を用いて、例えば、以下のような操作を行う。まず、塩化ナトリウムを含む取り込み用緩衝液には、非放射ラベル体と ^{14}C ラベル体のメチルー α -D-グルコピラノシドを最終濃度が1 mMとなるように混和して添加する。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1 mMメチルー α -D-グルコピラノシドを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とする。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には、取り込み用緩衝液において塩化ナトリウムに替えて塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製する。培養した細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液（メチルー α -D-グルコピラノシドを含まない基礎取り込み用緩衝液）を加え、37℃で10分間静置する。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、各測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を加え37℃で静置する。1時間後に測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液（10 mM非ラベル体メチルー α -D-グルコピラノシドを含む基礎取り込み用緩衝液）で2回洗浄する。0.2 mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレートに移す。マイクロシンチ40を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウントにて放射活性を計測する。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチルー α -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出する。試験化合物におけるメチルー α -D-グルコピラノシド取り込み量が極めて低い、或いは実質的ゼロの場合、加えた試験化合物は効果的な阻害薬として判断される。

【0105】

上記スクリーニング方法は、当業者の常識の範囲において適宜変更を加えることができる。また、上記スクリーニング方法等により1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害活性を確認することができる、1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬を有効成分として含有することにより、グルコース、フルクトース及び/又はマンノースの過剰利用に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬；糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止薬；或いは糖尿病等の高血糖症に起因する

疾患の予防、進展阻止又は治療薬を製造することができる。

【0106】

【発明の実施の形態】

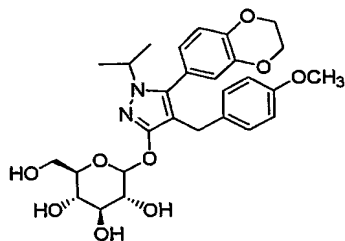
本発明の内容を以下の実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【0107】

【実施例】

実施例 1

【化18】



【0108】

第1工程

3-ベンジルオキシ-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール

ジチオ炭酸=O-ベンジルエステル=S-メチルエステル (0.99 g) と 1-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)エタノン (0.89 g) のトルエン (20 mL) 溶液にナトリウムアミド (0.39 g) 室温で加え、室温にて3日間攪拌した。反応混合物に塩酸水溶液 (2 mol/L) を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣にアセトニトリル (5 mL)、トリエチルアミン (2.5 g) およびイソプロピルヒドラジン塩酸塩 (0.55 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水およびジエチルエーテルを加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) にて精製し標記化合物 (1.8 g)

を得た。

【0109】

第2工程

3-ベンジルオキシ-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル)-5-ホルミル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-ベンジルオキシ-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール (1.8 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、80℃でオキシ塩化リン (0.97 g) を加え、80℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (2 mol/L、10 mL) 加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/塩化メチレン=1/4~塩化メチレン) にて精製し標記化合物 (0.86 g) を得た。

【0110】

第3工程

1-イソプロピル-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

3-ベンジルオキシ-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル)-5-ホルミル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.19 g) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に室温で4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (1 mol/L、0.60 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に少量の水を加え、アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: テトラヒドロフラン) にて精製した。得られた化合物をエタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素末を加え、水素気流下室温にて一晩攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を留去し、残渣にエタノールおよびヘキサンを加えた後、析出物をろ取し、減圧下乾燥して標記化合物 (0.056 g) を得た。

。

【0111】

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.35 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.56 (2H, s), 3.75 (3H, s), 4.15-4.35 (5H, m), 6.64-6.70 (1H, m), 6.70-6.78 (3H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.60-7.12 (2H, m)

【0112】

第4工程

5-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-イソプロピル-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール

1-イソプロピル-5-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (0.052 g)、アセトブロモ- α -D-グルコース (0.28 g) 及びベンジル (n-トリブチル) アンモニウムクロリド (0.021 g) の塩化メチレン (4 mL) 懸濁液に水酸化ナトリウム (5 mol/L、0.27 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: テトラヒドロフラン) にて精製した。得られた粗精製の5-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-1-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾールをメタノール (4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.26 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 mL) 及び10%クエン酸水溶液 (10 mL) を加え、ODS固層抽出 (洗浄溶媒: 水、溶出溶媒: メタノール) にて精製した。さらに逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPSELL PAC C18 UG80、5 μm 、20 \times 50 mm、流速30 mL/分、ニアグラジェント、水/メタノール=90/10-10/90) で精製し、標記化合物 (0.022 g) を得た。

【0113】

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

1.31 (3H, d, J=6.3Hz), 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.6Hz), 3.61 (1H, d, J=15.6Hz), 3.68 (1H, dd, J=5.3, 12.0Hz), 3.72 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 4.20-4.35 (5H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.60-6.66 (2H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 6.92-6.98 (2H, m)

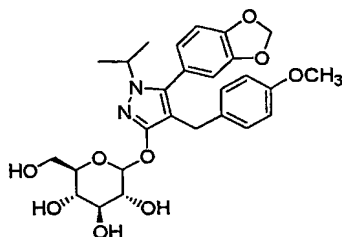
【0114】

実施例 2

実施例 1 と同様の方法で対応する原料化合物を用いて以下の化合物を合成した。

【0115】

【化 19】



【0116】

5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソレン-5-イル) -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -1-イソプロピル-4- [(4-メトキシフェニル) メチル] -1H-ピラゾール

【0117】

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 1.33 (3H, d, J=6.7Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15.7Hz), 3.61 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.5, 12.2Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.14-5.22 (1H, m), 5.99 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=1.8Hz), 6.65 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz), 6.68-6.74 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.0Hz), 6.92-6.98 (2H, m)

【0118】

試験例 1

SMINT遺伝子のヒト組織における分布パターン

1) cDNAの合成

ヒト肝臓、結腸、精巣、膵臓、肺、小腸、胃、胎盤、筋肉由来のトータルRNA (tRNA) はサワディーテクノロジー社から購入し、気管、脳、腎臓、心臓のtRNAはCLONTECH社から購入した。tRNA濃度をRibogreen RNA quantification reagent and kit (Molecular Probe) を用いて測定し、cDNAの合成 (逆転写反応) を行った。16.5 μ L 反応液を用い、1.5 μ g tRNA、1.5 μ L の500 ng/ μ L random hexamer (Invitrogen) を含んでいる。反応液を70℃で5分の反応を行い、室温に5分間保持した。6 μ L の5x BRL 1st strand buffer (Invitrogen)、3.25 μ L の蒸留水 (ニッポンジーン)、1.5 μ L の10mM dNTP mix (Invitrogen)、0.75 μ L のRNase inhibitor (Invitrogen)、および2 μ L のSuperScript II (Invitrogen) を含んでいる13.5 μ L 反応液を上記反応液に加えた。また同時にSuperScript II (Invitrogen) の代わりに蒸留水 (ニッポンジーン) を加えた反応液も同様に上記溶液に加えた。全ての混合液は室温10分放置後、42℃で1時間反応を行った。そしてSuperScript II (Invitrogen) を失活させるために95℃10分反応を行い、直ちに氷中に移した。次に1.5 μ L のRNase Hを加え、37℃30分反応を行った。反応終了後170 μ L の蒸留水を加えた。合成されたcDNAは200 μ L のフェノール:クロロホルム:イソアミルアルコール=25:24:1 (Invitrogen) で抽出し、さらに200 μ L のクロロホルム:イソアミルアルコール=24:1を用いて抽出した。エタノール沈殿を行い、100 μ L の蒸留水 (ニッポンジーン) に希釈した。

【0119】

2) リアルタイム定量PCRを用いたSMINT遺伝子発現量の測定

リアルタイム定量PCRのプライマーとして、フォワード:5'-TGT CAC AGT C CC CAA CAC CA-3' およびリバース:5'-CCG AAG CAT GTG GAA AGC A-3'、ブロー

ブとして5'-TGT CAC CTC CCA CGG CCC G-3'を用いた。プローブは蛍光色素FAMで5'末端を、蛍光色素TAMRAで3'末端をラベルした。上記で作製された2.5 ng cDNA、1x Taqman Universal master mix (Applied Biosystems)、500 nMフォワード、リバープライマー、200 nMプローブを含む25 μ L反応液を調製した。PCR条件は次の通りである: 50°C 2分、1サイクル、95°C 10分、1サイクル、95°C 15秒、60°C 1分、40サイクル。遺伝子発現量の測定はGeneAmp 5700 Sequence detection system (Applied Biosystems)を用い、MicroAmp optical 96-well reaction plate (Applied Biosystems)とMicroAmp optical cap (Applied Biosystems)中に行った。シグナルは製造元の手引きに従って検出した (Christian A. Heid, et al., 「Genome Research」, 1996年, 第6巻, p. 986-994)。連続的に1:10の割合で希釈したプラスミドDNA (試験例2記載のエシエリシア・コリ/SMINT2010324宿主細胞から抽出) (3.5 x 10⁶、3.5 x 10⁵、3.5 x 10⁴、3.5 x 10³、3.5 x 10²、3.5 x 10 molecular/well)を標準曲線として解析を行った。

【0120】

得られた結果を図1に示す。図1は、ヒトSMINTが小腸と腎臓に多く発現していることを示している。それ故、ヒトSMINTは小腸での糖吸収や腎臓での糖の再吸収や細胞内取り込みに重要な役割を果たしていることが判った。

【0121】

試験例2

ヒトSMINTに対する基質特異性の確認試験

1) ヒトSMINTの一過性発現細胞の調製

ヒトSMINTを含有する、受託番号: FERM P-18756の下に独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに平成14年3月12日に寄託したSMINT/pME18S-FL発現プラスミド (微生物の表示: エシエ

リシア・コリ／SMINT2010324)をリポフェクション法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。リポフェクション試薬はLIPOFECTAMINE PLUS試薬(Invitrogen)を用いた。リポフェクション前日に、COS-7細胞を1mLあたり 6×10^5 個となるようD-MEM培地(Invitrogen)に懸濁し、これを96穴プレートの1穴あたり $50 \mu\text{L}$ ずつ分注した。リポフェクションは以下に従い行った。1穴あたり $0.1 \mu\text{g}$ のプラスミドを $10 \mu\text{L}$ のD-MEMで希釈し、 $0.5 \mu\text{L}$ のPLUS試薬を加えて穏やかに混和し、15分間静置したものをプラスミド希釈液とした。1穴あたり $0.5 \mu\text{L}$ のLIPOFECTAMINE試薬を $10 \mu\text{L}$ のD-MEM培地で希釈し、LIPOFECTAMINE希釈液とした。プラスミド希釈液にLIPOFECTAMINE希釈液を等量加えて混和し、15分間静置した後、1穴あたり $20 \mu\text{L}$ ずつ細胞培養液に添加し、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ の条件下5時間培養した。その後 16.7% ウシ胎仔血清(三光純薬)を含むD-MEM培地を1穴あたり $100 \mu\text{L}$ ずつ添加した。2日間培養し、メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

【0122】

2) メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

取り込み用緩衝液は、 140mM 塩化ナトリウム、 2mM 塩化カリウム、 1mM 塩化カルシウム、 1mM 塩化マグネシウム、 10mM 2-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、 5mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液 $\text{pH} 7.4$ に、メチル- α -D-グルコピラノシド(α -MG)の非放射ラベル体(Sigma)と ^{14}C ラベル体(Amersham Biosciences)の α -MGを最終濃度が 1mM となるように混和し添加した。基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて 140mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。天然糖類の基質特異性を測定するため、天然糖類を蒸留水で溶解した後、蒸留水で適宜希釈して取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。SMINT一過性発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液(α -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1

穴あたり $200\ \mu\text{L}$ 加え、 37°C で 10 分間静置した。同一操作をもう 1 度繰り返した後、前処理用緩衝液を除去し、測定用緩衝液、取り込み用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を 1 穴あたり $75\ \mu\text{L}$ ずつ加え 37°C で静置した。 1 時間後に測定用緩衝液を除去し、 1 穴あたり $150\ \mu\text{L}$ の洗浄用緩衝液 ($10\ \text{mM}$ 非放射ラベル体 α -MG を含む基礎取り込み用緩衝液) で 2 回洗浄した。 1 穴あたり $75\ \mu\text{L}$ の $0.2\ \text{mol/L}$ 水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移した。 $150\ \mu\text{L}$ のマイクロシンチ 40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウンタ (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を 100% として、試験化合物の各濃度における α -MG の取り込み量を算出した。試験化合物が α -MG の取り込みを 50% 阻害する濃度 (IC_{50} 値) をロジットプロットにより算出した。その結果は図 2 の通りである。図 2 は、SMINT がグルコースに加えて、 $1, 5$ -アンヒドログルシトール、フルクトース及びマンノースを基質とし、またガラクトースは基質でないことを示している。それ故、SMINT は腎臓等に存在する、ヒト $1, 5$ -アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体である可能性が示唆された。

【0123】

試験例 3

ヒト $1, 5$ -アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害作用確認試験

1) ヒト SMINT の一過性発現細胞の調製

試験例 2 の 1) と同様にして行った。

2) メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

取り込み用緩衝液は、 $140\ \text{mM}$ 塩化ナトリウム、 $2\ \text{mM}$ 塩化カリウム、 $1\ \text{mM}$ 塩化カルシウム、 $1\ \text{mM}$ 塩化マグネシウム、 $10\ \text{mM}$ 2 -[2 -(2 -ヒドロキシエチル)- 1 -ピペラジニル] エタンスルホン酸、 $5\ \text{mM}$ トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4 に、メチル- α -D-グルコピラノシド (α -MG) の非放射ラベル体 (Sigma) と ^{14}C ラベル体 (Ame

rs ham Biosciences) の α -MGを最終濃度が1 mMとなるように混和し添加した。基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。SMINT-過性発現細胞の培地を除去し、前処理用緩衝液(α -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1穴あたり200 μ L加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処理用緩衝液を除去し、測定用緩衝液、取り込み用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を1穴あたり75 μ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴あたり150 μ Lの洗浄用緩衝液(10 mM非放射ラベル体 α -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴あたり75 μ Lの0.2 mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150 μ Lのマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度における α -MGの取り込み量を算出した。試験化合物が α -MGの取り込みを50%阻害する濃度(IC₅₀値)をロジットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。本発明の化合物は、強力な1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害活性を示した。

【0124】

【表1】

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例1	296

【0125】

【発明の効果】

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容

される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒト 1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害作用を発現し、腎臓や小腸において多く分布する 1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体に対して優れた阻害作用を発現し、腎臓におけるグルコース、フルクトース及びマンノースの再吸収又は細胞内取り込みを抑制し、或いは小腸におけるこれらの糖吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができる。それ故、本発明により、優れた糖尿病性合併症、糖尿病、肥満症などのグルコース、フルクトース及び／又はマンノースの過剰利用に起因する疾患或いは高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止または治療薬を提供することができる。また、本発明の前記一般式 (I I) 又は (I I I) で表されるピラゾール誘導体およびその塩は、前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体を製造する際の間媒体として重要であり、当該化合物を経由することにより本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を容易に製造することができる。

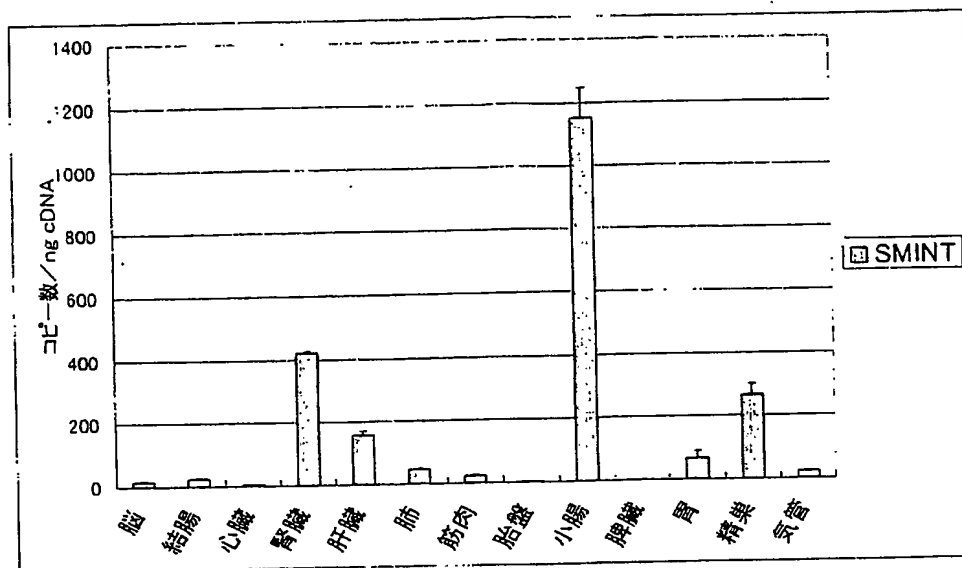
【図面の簡単な説明】

【図 1】 SMINT 遺伝子のヒト組織における分布パターンを示すグラフである。

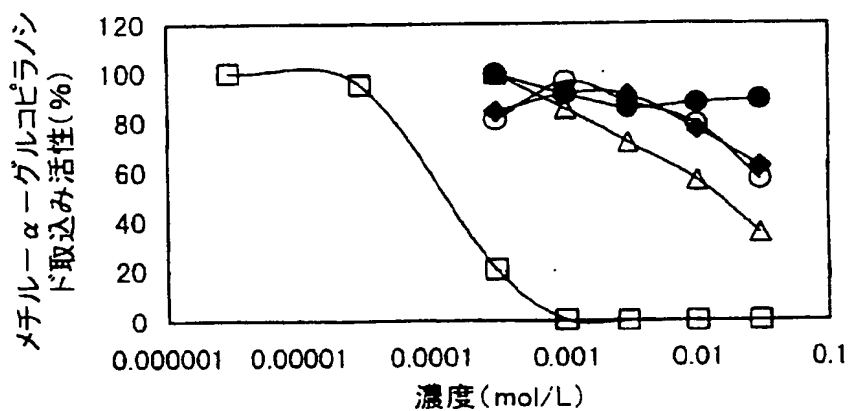
【図 2】 ヒト SMINT に対する基質特異性を示すグラフである。グラフ中、 \triangle はグルコースを、 \bigcirc はフルクトースを、 \bullet はガラクトースを、 \square はマンノースを、 \blacklozenge は 1, 5-アンヒドログルシトールをそれぞれ示す。

【書類名】 図面

【図1】



【図2】



△ グルコース ○ フルクトース
 ● ガラクトース □ マンノース
 ◆ 1,5-アンヒドログルシトール

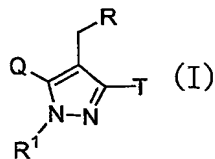
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたヒト 1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体阻害作用を発現し、グルコース、フルクトース及び／又はマンノースの過剰利用に起因する疾患或いは高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬として有用なピラゾール誘導体を提供する。

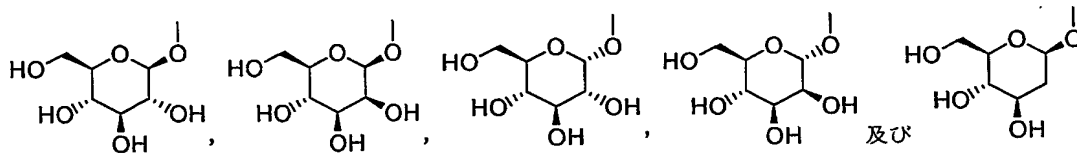
【解決手段】

【化 1】



(R¹ は H, 置換可 C₁₋₆ アルキル等; Q 及び T は一方が

【化 2】



から選択される基であり、他方が複素環が縮合したフェニル等; R は置換可 C₃₋₈ シクロアルキル, 置換可 C₆₋₁₀ アリール等) で表される化合物及びその薬理的に許容される塩、並びにそれらのプロドラッグ。当該化合物を有効成分として含有させることにより、糖尿病性合併症、糖尿病等の疾患に対する優れた予防、進展阻止又は治療剤を製造することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-378959
受付番号	50201981815
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 1月 6日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年12月27日

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 7 8 9 5 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 0 4 5 6 0]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号

氏 名

キッセイ薬品工業株式会社